

Erteilt auf Grund des Ersten Überleitungsgesetzes vom 8. Juli 1949
(WiGBL. S. 175)

BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



AUSGEGEBEN AM
6. SEPTEMBER 1956

DEUTSCHES PATENTAMT
PATENTSCHRIFT

Nr. 947 552
KLASSE 12p GRUPPE 110
INTERNAT. KLASSE C 07d —
F 3817 IV b / 12 p

Dr. Heinrich Jensch, Frankfurt/M.-Unterliederbach
ist als Erfinder genannt worden

Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft
vormals Meister Lucius & Brüning, Frankfurt/M.

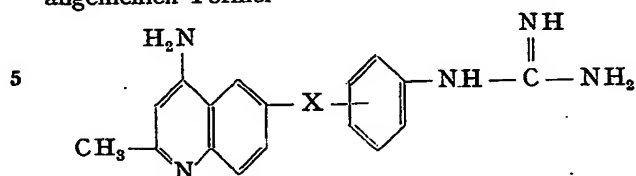
Verfahren zur Herstellung von 4-Aminochinaldinverbindungen

Patentiert im Gebiet der Bundesrepublik Deutschland vom 18. April 1944 an
Der Zeitraum vom 8. Mai 1945 bis einschließlich 7. Mai 1950 wird auf die Patentdauer nicht angerechnet.
(Ges. v. 15. 7. 1951)

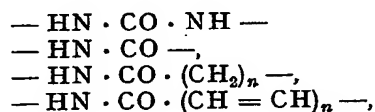
Patentanmeldung bekanntgemacht am 1. März 1956

Patenterteilung bekanntgemacht am 26. Juli 1956

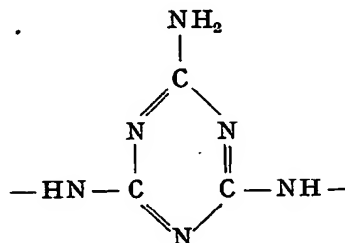
Es wurde gefunden, daß Verbindungen, die der
allgemeinen Formel



10 entsprechen, gegen durch verschiedenartige Blut-
parasiten verursachte Infektionskrankheiten wirksam
sind; diese Verbindungen sind dadurch charakterisiert,
daß ein 4-Amino-chinaldinkern und ein Guanidino-
phenylkern durch eine Brücke X, die für die Gruppie-
15 rung



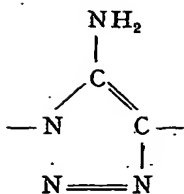
20



25

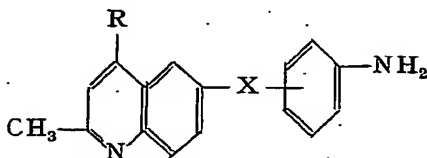
30

oder



steht, wobei $n = 1$ oder 2 ist, miteinander verknüpft sind.

Die Herstellung dieser Verbindungen geschieht in an sich bekannter Weise durch Umwandlung der Aminogruppe des Phenylkerns von Verbindungen der allgemeinen Formel



worin R eine Aminogruppe oder einen in eine solche überführbaren Substituenten bedeutet, in eine Guanidinogruppe und nötigenfalls danach folgende Umwandlung des Substituenten R in eine Aminogruppe.

Beispiel 1

2-Methyl-4-amino-6-(p-guanidino-benzoylamino)-chinolin

Aus 4, 6-Diamino-chinaldin (s. Patentschrift 591480, Beispiel 1) und p-Nitrobenzoylchlorid erhält man in der üblichen Weise die 6-p-Nitrobenzoylamino-verbindung (F. oberhalb 300°) und daraus durch Reduktion mit Eisen die entsprechende p-Amino-verbindung (F. 175° , Zers.). 10 g ihres salzsauren Salzes werden mit der gleichen Menge Cyanamid bis zur Bildung einer klaren Schmelze erhitzt. Darauf wird das Gemisch mit 200 ccm verdünnter Salzsäure versetzt und eine Zeitlang die Temperatur auf 70 bis 80° gehalten. Beim Abkühlen scheidet sich das salzsaure Salz der Guanidinverbindung aus, das nach dem Waschen mit verdünnter Salzsäure und darauf mit Aceton ein blaßgelbes Pulver bildet, das in Wasser leicht, in kalter verdünnter Salzsäure schwer löslich ist. Ausbeute an der Guanidinverbindung 10 g. Das Hydrochlorid ist in Wasser leicht, in verdünnter Salzsäure schwer löslich. Die Base schmilzt, aus Alkohol umkristallisiert, bei 270 bis 271° unter Zersetzung.

Beispiel 2

2-Methyl-4-amino-6-(p-guanidino-phenylacetyl-amino)-chinolin

Durch Umsetzung von p-Nitrophenylessigsäure-chlorid mit 4, 6-Diamino-chinaldin und Reduktion des Kondensationsproduktes mit Eisen erhält man das 2-Methyl-4-amino-6-(p-amino-phenylacetyl-amino)-chinolin (aus Alkohol umkristallisiert, F. 222 bis 223°). 25 g des salzsauren Salzes werden mit der gleichen Menge Cyanamid behandelt, wobei die Temperatur auf 110° ansteigt. Die Aufarbeitung der Schmelze erfolgt, wie im Beispiel 1 angegeben. Das salzsaure Salz ist in Wasser leicht löslich und zersetzt sich bei

297 bis 298° . Aus einer wäßrigen Lösung fällt überschüssige Soda ein Carbonat, das, aus Wasser umkristallisiert, bei 125° unter Zersetzung schmilzt. Natronlauge fällt die Base, die, aus wäßrigem Alkohol umkristallisiert, sich bei 211° zersetzt.

Beispiel 3

2-Methyl-4-amino-6-(p-guanidino-cinnamoyl-amino)-chinolin

20 g salzsaures 2-Methyl-4-amino-6-(p-amino-cinnamoylamino)-chinolin (F. der Base 195° unter Dunkel-färbung), dargestellt analog der Benzoylverbindung im Beispiel 1, werden mit 30 g Cyanamid, wie vorher beschrieben, umgesetzt, die Schmelze wird ebenso aufgearbeitet, wobei sich das Hydrochlorid der Guanidinverbindung bereits in der Wärme ausscheidet. Es bildet ein fast farbloses Pulver, das in Wasser leicht löslich ist, während es auch in heißer verdünnter Salzsäure kaum löslich ist. Die Base ist ein blaßgelbliches Pulver, das nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol nach Sintern von 145° ab bei 180° eine poröse Masse bildet, die sich bei weiterem Erhitzen langsam aufbläht.

Beispiel 4

2-Methyl-4-amino-6-(m-guanidino-cinnamoyl-amino)-chinolin

Durch Reduktion mit Eisen erhält man das 4-amino-6-(m-amino-cinnamoylamino)-chinaldin (aus Methanol feines Pulver, das nach Aufblähen bei 160 bis 258° eine dunkle Schmelze bildet) aus der entsprechenden Nitroverbindung. 25 g des salzsauren Salzes werden mit 37 g Cyanamid in der gleichen Weise, wie im Beispiel 1 beschrieben, umgesetzt. Nach etwa $\frac{1}{4}$ Stunde hat sich eine klare Schmelze gebildet, die nach Beispiel 1 aufgearbeitet wird. Das Hydrochlorid der Guanidinverbindung scheidet sich erst bei längerem Stehen vollständig aus und ist in Wasser leicht löslich. Die Base schmilzt nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Alkohol bei 177° unter Aufschäumen.

Beispiel 5

2-Methyl-4-amino-6-(p-guanidino-cinnamalacet-amino)-chinolin

p-Nitrocinnamalessigsäure (Lieb. Ann., Bd. 253, S. 358 [1889]) wird durch etwa $\frac{1}{2}$ stündiges Erwärmen mit überschüssigem Thionylchlorid in das Säurechlorid verwandelt, das nach dem Abdestillieren des Thionylchlorids ohne weiteres mit 4, 6-Diamino-chinaldin in Eisessiglösung zu dem 2-Methyl-4-amino-6-(p-nitro-cinnamalacetamino)-chinolin-hydrochlorid umgesetzt wird (F. der Base 235° unter Zersetzung). Durch Reduktion mit Eisen erhält man daraus die Aminoverbindung, die nach dem Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 260 bis 261° schmilzt (nach starkem Sintern bei 160°). Das salzsaure Salz löst sich in Wasser mit rotgelber Farbe. 20 g dieses Salzes werden nach Beispiel 1 mit 20 g Cyanamid umgesetzt, wobei die Temperatur auf 105° steigt. Die Aufarbeitung erfolgt in der üblichen Weise. Nach dem Erkalten wird das salzsaure Salz der Guanidinverbindung als hellbräunlichgelbes Pulver

gewonnen, das in Wasser mit rotgelber Farbe löslich ist. Die gelbe Base zeigt von 125° ab allmähliches, bis 300° zunehmendes Aufblähen, ohne zu schmelzen. Sie ist in Alkohol leicht löslich und wird durch Äther wieder ausgefällt.

Beispiel 6

N_1 -[2-Methyl-4-aminochinolyl-(6)]- N_2 -p-guanidino-phenyl-carbamid

4, 6-Diamino-chinaldin setzt sich in acetonischer Lösung mit p-Nitrophenylisocyanat zu N_1 -[2-Methyl-4-aminochinolyl-(6)]- N_2 -p-nitrophenyl-carbamid um (F. 240 bis 241°, Zers.). Durch Reduktion mit Eisen in verdünnter Essigsäure erhält man daraus die Aminoverbindung (aus viel Alkohol umkristallisiert feines, schwachrötlich gefärbtes Pulver, das sich beim Erhitzen bis 300° nur dunkel färbt). 20 g des salzsauren Salzes der Aminoverbindung werden mit 10 g Cyanamid und 100 cm Wasser etwa 1 Stunde im Wasserbad erwärmt. Nach der üblichen Aufarbeitung scheidet sich in der Kälte sehr langsam das salzsaure Salz der Guanidinverbindung als feiner, farbloser Niederschlag aus, der in Wasser leicht, in verdünnter Salzsäure schwer löslich ist. Die Base ist in Methanol und in Äthanol leicht löslich und kristallisiert aus Wasser und wenig Alkohol als farbloses, lockeres Pulver, das sich bei etwa 180° unter allmählichem Aufblähen zersetzt.

Beispiel 7

4-Amino-6-(p-guanidino-o-chlor-benzoylamino)-chinaldin

Das aus 2-Chlor-4-nitro-benzoylchlorid und 4, 6-Diamino-chinaldin erhaltliche 4-Amino-6-(p-nitro-o-chlor-benzoylamino)-chinaldin liefert bei der Reduktion die entsprechende Aminoverbindung (F. 215°). Gleiche Teile des salzsauren Salzes und Cyanamid ergeben nach der üblichen Arbeitsweise das Dihydrochlorid obiger Verbindung. Es löst sich bei gelindem Erwärmen leicht in Wasser. Natronlauge fällt die zunächst harzige, bei Verreiben mit Wasser langsam fest werdende Base, die nach dem Umkristallisieren aus wäßrigem Methanol bei 150° unter Aufschäumen schmilzt.

Beispiel 8

N_1 -[2-Methyl-4-aminochinolyl-(6)]- N_2 -p-guanidino-phenyl-melamin

Aus N_1 -[2-Methyl-4-aminochinolyl-(6)]-diaminocyanurchlorid (s. Patentschrift 606 497, Beispiel 10) und p-Aminoacetanilid erhält man N_1 -[2-Methyl-4-aminochinolyl-(6)]- N_2 -(p-acetaminophenyl)-melamin, das durch einstündiges Kochen mit verdünnter Salzsäure zur p-Aminophenylverbindung verseift wird. Diese ist schwer löslich in Äthanol, löslich in viel kochendem Methanol, woraus sie sich nach längerer Zeit als farbloses, feines Pulver ausscheidet, das bei 185° sintert und sich bei 195° zu einer schaumigen Schmelze zersetzt. 10 g des salzsauren Salzes dieser Verbindung werden mit 10 g Cyanamid wie üblich umgesetzt. Das Umsetzungsprodukt wird ebenso aufgearbeitet. Da das salzsaure Salz der Guanidinverbindung in der verdünnten Salzsäure gelöst bleibt,

wird durch Zusatz von verdünnter Salpetersäure das Nitrat ausgefällt, das in Wasser ziemlich leicht, in überschüssiger Salpetersäure so gut wie unlöslich ist. Die in Alkohol leichtlösliche Base bildet nach vorhergehendem starkem Sintern von 220° ab eine poröse Masse, die sich langsam aufbläht. Die alkoholische Lösung der Base scheidet auf Zusatz von alkoholischer Salzsäure das farblose kristalline salzsaure Salz aus, das in Wasser leicht löslich ist.

Beispiel 9

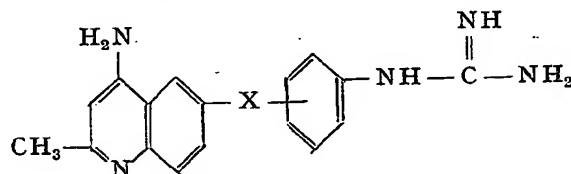
1-[2'-Methyl-4'-amino-chinolyl-(6')]-4-p-guanidino-phenyl-5-amino-1, 2, 3-triazol

Durch Diazotieren von 4, 6-Diamino-chinaldin in stark schwefelsaurer Lösung, allmähliches Zufügen einer wäßrigen Lösung von Natriumazid und Zugabe von Natronlauge zu der schwachrötlichen Lösung unter weiterer guter Kühlung bis zur alkalischen Reaktion erhält man 2-Methyl-4-aminochinolyl-(6)-azid (färbt sich am Licht gelb und schmilzt nach Umkristallisieren aus verdünntem Alkohol bei 171° unter heftiger Zersetzung).

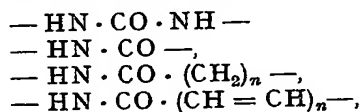
Wird dieses Azid mit p-Amino-benzylcyanid in einer alkoholischen Natriumalkoholatlösung im Wasserbad erhitzt, so scheidet sich beim Erkalten sehr allmählich ein feiner, kristalliner Niederschlag aus, der nach Umkristallisieren aus Alkohol bei 161° unter Aufschäumen schmilzt und das 1-[2'-Methyl-4'-amino-chinolyl-(6')]-4-p-aminophenyl-5-amino-1, 2, 3-triazol darstellt. Durch Lösen der Base in verdünnter Salzsäure und Zufügen von etwas konzentrierter Salzsäure erhält man das salzsaure Salz als farbloses Pulver. Beim vorsichtigen Zusammenschmelzen von 15 g dieses Salzes mit 40 g Cyanamid im Wasserbad erhält man nach vorübergehender Verflüssigung einen dicken Brei, der in der üblichen Weise durch Zugabe der etwa 15fachen Menge verdünnter Salzsäure aufgearbeitet wird. Das salzsaure Salz der Guanidinverbindung scheidet sich als dicker Brei aus und bildet nach dem Trocknen ein farbloses Pulver, das sich in Wasser beim Erwärmen leicht löst. Natronlauge fällt aus dieser Lösung eine gallertartige Base, die beim Erhitzen kristallin wird und die in kochendem Wasser ziemlich löslich ist. Sie schmilzt, aus verdünntem Alkohol umkristallisiert, bei 193 bis 194° unter langsamem Aufblähen.

PATENTANSPRUCH:

Verfahren zur Herstellung von 4-Aminochinaldinverbindungen der allgemeinen Formel



worin X für die Gruppierung



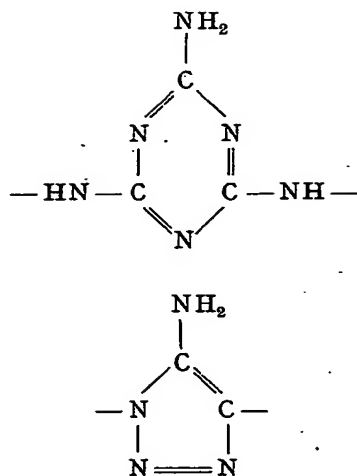
4

5

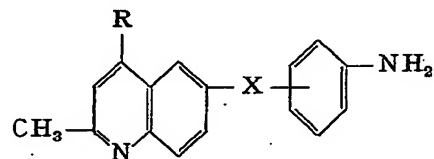
10

oder

15



steht und wobei $n = 1$ oder 2 ist, dadurch gekennzeichnet, daß in an sich bekannter Weise in Verbindungen der allgemeinen Formel 20



25

worin X die obige Bedeutung hat und R eine Aminogruppe oder einen in eine solche überföhrbaren Substituenten bedeutet, die Aminogruppe des Phenylkerns in eine Guanidinogruppe und nötigenfalls danach der Substituent R in eine Aminogruppe verwandelt wird. 30 35